

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DEPREX LÉČIVA

Tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje fluoxetini hydrochloridum 22,4 mg (fluoxetinum 20 mg).

Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktózy (146,6 mg), azorubin.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Přípravek Deprex jsou tvrdé neprůhledné želatinové tobolky, vrchní část je fialová, spodní část je bílá, obsahující bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí:

Depresivní epizody.

Obsedantně-kompulzivní porucha.

Mentální bulimie: Přípravek Deprex je indikován jako doplněk k psychoterapii při redukci záchvatovitého přejídání a vyprazdňovacích aktivit.

Děti a dospívající od 8 let a starší:

Středně těžké až těžké depresivní epizody, jestliže deprese nereaguje po 4–6 sezeních na psychologickou terapii. Antidepresivní léčba by měla být nabídnuta dětem nebo mladým osobám pouze v kombinaci se současnou psychologickou terapií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Perorální podání.

Depresivní epizody: Dospělí a starší pacienti: Doporučená dávka je 20 mg denně. Dávkování by mělo být v případě potřeby přezkoumáno a přizpůsobeno 3 až 4 týdny po zahájení terapie a dále podle klinické potřeby. Ačkoliv při vyšších dávkách může být vyšší potenciál nežádoucích účinků, u některých pacientů s nedostatečnou odpovědí na dávku 20 mg může být dávka postupně zvýšena na maximum 60 mg (viz bod 5.1). Úprava dávkování by měla být činěna opatrně podle stavu každého konkrétního pacienta tak, aby pacient užíval nejnižší účinnou dávku.

Pacienti s depresí by měli být léčeni po dostatečně dlouhou dobu nejméně 6 měsíců, aby bylo jisté, že jsou bez příznaků.

Obsedantně-kompulzivní porucha: Dospělí a starší pacienti: Doporučená dávka je 20 mg denně. Ačkoliv při vyšších dávkách může být vyšší potenciál nežádoucích účinků, u některých pacientů s nedostatečnou odpovědí na dávku 20 mg může být dávka postupně zvýšena na maximum 60 mg.

Jestliže v průběhu 10 týdnů nedojde ke zlepšení, léčba fluoxetinem by měla být přehodnocena. Jestliže se dostaví dobrá terapeutická odpověď, léčba může pokračovat při individuálně upraveném dávkování. Ačkoliv neexistují systematické studie pro zjištění, jak dlouho pokračovat v léčbě fluoxetinem, obsedantně-kompulzivní porucha (OCD) je chronický stav a u pacientů odpovídajících na léčbu je na místě zvážit pokračování léčby i po 10 týdnech. Úprava dávkování by měla být činěna opatrně podle stavu každého konkrétního pacienta tak, aby pacient užíval nejnižší účinnou dávku. Potřeba léčby by měla být pravidelně přehodnocována. Někteří lékaři obhajují u pacientů dobře reagujících na farmakoterapii současně probíhající behaviorální psychoterapii.

Účinnost dlouhodobé léčby (více než 24 týdnů) nebyla u OCD prokázána.

Mentální bulimie: Dospělí a starší pacienti: doporučuje se dávka 60 mg/den. Účinnost dlouhodobé léčby (více než 3 měsíce) nebyla u mentální bulimie prokázána.

Dospělí – všechny indikace: Doporučená dávka může být zvýšena nebo snížena. Dávky nad 80 mg/den nebyly systematicky hodnoceny.

Fluoxetin může být podáván v jedné dávce nebo rozděleně, při jídle nebo mezi jídly.

Po skončení užívání přetrvává léčivá látka v těle týdny. Při zahajování nebo ukončování léčby je nutné toto vzít v úvahu.

Děti a mladiství od 8 let a starší (středně těžké až těžké depresivní epizody): Léčba by měla být zahájena a monitorována pod dohledem specialisty. Zahajovací dávka je 10 mg fluoxetinu denně podaná v jiné lékové formě. Úprava dávkování by měla být prováděna opatrně podle stavu každého konkrétního pacienta tak, aby pacient užíval nejnižší účinnou dávku.

Po jednom až dvou týdnech může být dávka zvýšena na 20 mg/den.

Zkušenosti z klinických studií s dávkami vyššími než 20 mg jsou minimální. Existují pouze omezené údaje o léčbě delší než 9 týdnů.

Děti s nižší tělesnou hmotností:

Vzhledem k vyšším plazmatickým hladinám u dětí s nižší tělesnou hmotností může být terapeutický efekt dosažen nižšími dávkami (viz bod 5.2).

U pediatrických pacientů odpovídajících na léčbu by po 6 měsících měla být zhodnocena potřeba další léčby. Jestliže není dosaženo klinického přínosu během 9 týdnů, léčba by měla být přehodnocena.

Starší pacienti: Při zvyšování dávky je doporučena zvýšená opatrnost a denní dávka by neměla přesáhnout 40 mg. Maximální doporučená dávka je 60 mg/den. Nižší dávka nebo frekvence podávání (např. 20 mg každý druhý den) by měla být zvážena u pacientů s jaterním poškozením (viz bod 5.2) nebo u pacientů, jejichž současně podávaná léčba má potenciál k interakcím s přípravkem Deprex (viz bod 4.5).

Příznaky z vysazení pozorované při ukončení léčby přípravkem Deprex: Je třeba se vyhnout náhlému vysazení léčby. Aby se snížilo riziko příznaků z vysazení, při ukončování léčby přípravkem Deprex by měla být dávka snižována v průběhu jednoho až dvou týdnů (viz bod 4.4 a bod 4.8). Jestliže se po snížení dávky nebo ukončení léčby vyskytnou netolerované příznaky, může být zváženo znovupodání dříve předepsané dávky. Následně může lékař pokračovat ve snižování dávky, ale pomaleji.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na fluoxetin nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Inhibitory monoaminoxidázy: Byly hlášeny případy závažných a někdy fatálních nežádoucích účinků u pacientů užívajících SSRI v kombinaci s inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) a u pacientů, kteří ukončili podávání SSRI a následně zahájili léčbu IMAO. Léčba fluoxetinem může být zahájena

nejdříve 2 týdny po ukončení léčby ireverzibilními IMAO nebo následující den po ukončení léčby reverzibilními IMAO-A.

Některé případy vykazovaly rysy podobné serotoninovému syndromu (který může připomínat a být diagnostikován jako neuroleptický maligní syndrom). U pacientů s těmito reakcemi může být prospěšné podání cyproheptadinu nebo dantrolenu. Symptomy lékové interakce s IMAO zahrnují hypertermii, rigiditu, myoklonie, nestabilitu autonomního nervstva s možným rychlým kolísáním vitálních funkcí, změny duševního stavu zahrnující zmatenost, podrážděnost a extrémní agitovanost progredující do deliria a kómatu.

Z tohoto důvodu je podání fluoxetinu v kombinaci s neselektivním IMAO kontraindikováno. Stejně tak i podávání IMAO by mělo být zahájeno nejdříve 5 týdnů po skončení léčby fluoxetinem. Jestliže byl fluoxetin předepisován po delší dobu nebo ve vysokých dávkách, je nutné zvážit delší interval.

Kombinace fluoxetinu s reverzibilními IMAO (např. moklobemid) se nedoporučuje. Léčba fluoxetinem může být zahájena následující den po ukončení podávání reverzibilních IMAO.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Použití u dětí a dospívajících do 18 let: Sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky) a hostilita (převážně agresivita, protichůdné chování a hněv) byly v klinických studiích mnohem častěji pozorovány u dětí a dospívajících léčených antidepresivou v porovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem. Přípravek Deprex by měl být použit u dětí a dospívajících ve věku 8 až 18 let pouze k léčbě středně těžkých až těžkých depresivních epizod a neměl by být použit v jiných indikacích. Nicméně jestliže je rozhodnutí o léčbě založeno na klinické potřebě, pak by pacient měl být pečlivě sledován pro výskyt sebevražedných příznaků. Navíc nejsou k dispozici dostačující údaje o dlouhodobé bezpečnosti použití u dětí a dospívajících týkající se růstu, dospívání a rozvoje kognitivních a behaviorálních funkcí (viz bod 5.3).

V 19týdenním klinickém hodnocení byly u dětí a dospívajících léčených fluoxetinem pozorovány snížené přírůstky výšky a hmotnosti (viz bod 4.8). Nebylo zjištěno, zda existuje vliv na dosažení normální výšky v dospělosti. Nelze vyloučit možnost zpoždění puberty (viz bod 5.3 a 4.8). V průběhu léčby fluoxetinem by proto měl být monitorován růst a dospívání (výška, váha a škálování dle Tannera). V případě zpomalení je nutné zvážit konzultaci s pediatrem.

V pediatrikách studiích byly často hlášeny mánie a hypománie (viz bod 4.8). Proto se doporučuje pravidelné monitorování výskytu mánie/hypománie. Fluoxetin by měl být vysazen, pokud se u pacienta objevily manické příznaky.

Je důležité, aby lékaři ordinující léčbu pečlivě prodiskutovali její možná rizika a přínosy s dětmi/dospívajícími a/nebo jejich rodiči.

Vyrážka a alergické reakce: Byla hlášena vyrážka, anafylaktoidní reakce a progresivní systémové reakce, někdy závažné (zahrnující kůži, ledviny, játra nebo plíce). Při objevení se vyrážky nebo jiných příznaků alergie, byť nejasné etiologie, by měla být léčba fluoxetinem ukončena.

Epileptické záchvaty: Potenciálním rizikem při podávání antidepresiv jsou epileptické záchvaty. Z tohoto důvodu by měl být fluoxetin užíván u pacientů s epileptickými záchvaty v anamnéze se zvýšenou opatrností. Léčba by měla být ukončena u každého pacienta, u kterého se záchvaty objeví nebo se zvýší jejich frekvence. Je třeba se vyhnout podání fluoxetinu u pacientů s nestabilním záchvatovitým onemocněním/epilepsií a pacienti s kontrolovanou epilepsií by měli být pečlivě monitorováni.

Mánie: Antidepresiva by měla být používána s opatrností u pacientů s mánií/hypománií v anamnéze. Stejně tak jako všechna antidepresiva fluoxetin by měl vysazen u každého pacienta s počínajícími příznaky mánie.

Jaterní/renální funkce: Fluoxetin je extenzivně metabolizován v játrech a vylučován ledvinami. U pacientů se závažnou hepatální dysfunkcí se doporučují nižší dávky, např. podávání obden. Jestliže byl

fluoxetin podáván v dávce 20 mg/den po dobu 2 měsíců pacientům se závažným renálním selháváním (GFR < 10 ml/min) vyžadujících dialýzu, plazmatické hladiny fluoxetinu a norfluoxetinu nevykazovaly rozdíly ve srovnání s pacienty s normální renální funkcí.

Srdeční onemocnění: V dvojité zaslepených klinických studiích nebyly na EKG 312 pacientů pozorovány žádné poruchy vedení vzruchu mající za následek srdeční blok. Nicméně klinické zkušenosti při akutním srdečním onemocnění jsou omezené, proto se doporučuje opatrnost.

Úbytek tělesné hmotnosti: U pacientů užívajících fluoxetin může dojít k úbytku tělesné hmotnosti, ten je ale obvykle úměrný k původní hmotnosti.

Diabetes: U pacientů s diabetem může léčba SSRI ovlivnit kontrolu glykémie. V průběhu léčby fluoxetinem se objevila hypoglykémie a po ukončení léčby došlo k rozvoji hyperglykémie. Může být zapotřebí úprava dávek inzulínu a/nebo perorálních antidiabetik.

Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo zhoršení klinického stavu: Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevraždy (sebevražedné jednání). Toto riziko přetrvává, dokud nedojde k signifikantní remisi. Vzhledem k tomu, že zlepšení nemusí nastat v průběhu několika prvních týdnů léčby, pacienti by do doby tohoto zlepšení měli být důkladně sledováni. Je obecnou klinickou zkušeností, že riziko sebevraždy se může zvýšit v časných fázích zlepšování stavu.

Další duševní poruchy, pro které je přípravek Deprex předepisován, mohou být také spojeny se zvýšeným rizikem sebevražedného jednání. Tyto stavy mohou být navíc komorbidní s depresivními epizodami. Stejná opatření dodržovaná při léčbě depresivních poruch by měla být dodržována při léčbě pacientů s jinými duševními poruchami.

Je známo, že u pacientů s anamnézou sebevražedného jednání a pacientů vykazujících významný stupeň suicidálních úvah před zahájením léčby je vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo sebevražedných pokusů. Tito pacienti by měli být v průběhu léčby pečlivě sledováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických hodnocení použití antidepresiv u psychiatrických onemocnění prokázala zvýšení rizika suicidálního chování při léčbě antidepresivy ve srovnání s placebem u pacientů mladších 25 let.

Součástí lékové terapie by mělo být bedlivé sledování pacientů, a zejména vysoce rizikových pacientů, na začátku léčby nebo při změnách dávkování. Pacienti (a jejich pečovatelé) by měli být upozorněni na nutnost monitorování jakéhokoli klinického zhoršení, suicidálního chování nebo myšlenek a nezvyklých změn v chování, a v případě jejich výskytu ihned vyhledat lékařskou pomoc.

Akatizie/psychomotorický neklid: Užití fluoxetinu je spojeno s vývojem akatizie, charakterizované subjektivně nepříjemným nebo mučivým neklidem a potřebou se často pohybovat spojenou s neschopností zůstat klidně sedět či stát. Toto se nejčastěji vyskytuje v průběhu prvních týdnů léčby. U pacientů, u kterých se tyto příznaky rozvinou, může být zvyšování dávky škodlivé.

Příznaky z vysazení pozorované při ukončení léčby SSRI: Příznaky z vysazení při ukončení léčby jsou časté, zvláště je-li ukončení náhlé (viz bod 4.8). V klinických studiích se nežádoucí účinky pozorované při ukončení léčby objevily přibližně u 60 % pacientů ve skupině léčených fluoxetinem i ve skupině placebové. Z těchto nežádoucích účinků bylo závažných 17 % ve skupině fluoxetinu a 12 % ve skupině placeba.

Riziko příznaků z vysazení může záviset na různých faktorech zahrnujících trvání terapie a velikost dávky a rychlost snižování dávky. Závratě, smyslové poruchy (včetně parestezie), poruchy spánku (včetně insomnie a bouřlivých snů), astenie, agitovanost nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, třes a bolest hlavy jsou nejčastěji hlášené reakce. Obecně jsou tyto příznaky mírné až střední, u některých pacientů však mohou být závažné. Obvykle k nim dochází v průběhu několika prvních dnů po vysazení léčby. Obecně tyto příznaky samy mizí a to obvykle v průběhu 2 týdnů, ačkoli u některých jedinců mohou přetrvávat (2 – 3 měsíce nebo více). Proto se doporučuje pozvolně ukončovat léčbu

přípravkem Deprex postupně v průběhu období nejméně jednoho až dvou týdnů, podle potřeb pacienta (viz Příznaky z vysazení pozorované při ukončení léčby přípravkem Deprex, bod 4.2).

Krvácení: Při podávání SSRI byly hlášeny případy kožních krvácivých abnormalit, jako je ekchymóza a purpura. Ekchymóza byla hlášena jako neobvyklá v průběhu léčby fluoxetinem. Další hemoragické projevy (např. gynekologické krvácení, gastrointestinální krvácení a další kožní nebo slizniční krvácení) byly hlášeny vzácně. Opatrnost se doporučuje obzvláště u pacientů užívajících SSRI při současném užívání perorálních antikoagulancií, přípravků se známým účinkem na funkci krevních destiček (např. atypická antipsychotika jako klozapin, fenothiaziny, většina tricyklických antidepresiv, kyselina acetylsalicylová, nesteroidní antirevmatika–NSAID) nebo dalších přípravků, které mohou zvyšovat riziko krvácení stejně jako u pacientů se známou anamnézou poruch krvácivosti.

Elektrokonvulzivní terapie (ECT): Byly hlášeny vzácné případy prodloužených křečí u pacientů užívajících fluoxetin s ECT léčbou, proto je vhodná opatrnost.

Třezalka tečkovaná: Při současném užití selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) může dojít ke zvýšení serotonergních účinků, jako je serotoninový syndrom.

Ve vzácných případech byl hlášen vývoj serotoninového syndromu nebo stav podobný neuroleptickému malignímu syndromu v souvislosti s léčbou fluoxetinem, zvláště je-li podáván v kombinaci s dalšími serotonergními (mezi jiným L-tryptofan) a/nebo neuroleptickými přípravky. Vzhledem k tomu, že tyto syndromy mohou vést k potenciálně život ohrožujícím stavům, léčba fluoxetinem by měla být ukončena v případě výskytu těchto příhod (charakterizované souborem příznaků jako je hypertermie, rigidita, myoklonie, nestabilita autonomního nervstva s možným rychlým kolísáním vitálních funkcí, změny duševního stavu zahrnující zmatenost, podrážděnost, extrémní agitovanost vyvíjející se do deliria a kómatu) a měla by být zahájena podpůrná symptomatická léčba.

Přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

Přípravek obsahuje azorubin, který může způsobit alergickou reakci.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Biologický poločas: Při zvažování farmakodynamických a farmakokinetických lékových interakcí (např. při převádění z fluoxetinu na jiná antidepresiva) by měl být na zřeteli dlouhý eliminační poločas fluoxetinu a norfluoxetinu (viz bod 5.2).

Inhibitory monoaminoxidázy: (viz bod 4.3).

Nedoporučené kombinace: IMAO-A (viz bod 4.3).

Kombinace vyžadující opatrnost při použití: IMAO-B (selegilin): riziko serotoninového syndromu. Doporučen klinický monitoring.

Fenytoin: Při kombinaci s fluoxetinem byly pozorovány změny v krevních hladinách. V některých případech došlo k manifestaci toxicity. U přidáného přípravku se doporučuje zvážit konzervativní titrační schéma a sledování klinického stavu.

Serotonergní přípravky: Společné podávání se serotonergními přípravky (např. tramadol, triptany) může zvýšit riziko serotoninového syndromu. Užití s triptany s sebou nese další riziko koronární vazokonstrikce a hypertenze.

Lithium a tryptofan: Při podávání SSRI současně s lithiem nebo tryptofanem byly hlášeny případy serotoninového syndromu, proto by měl být fluoxetin podáván současně s těmito přípravky se zvýšenou opatrností. Jestliže je fluoxetin užíván v kombinaci s lithiem, je vyžadováno přísnější a častější klinické sledování.

Izoenzym CYP2D6: Protože metabolismus fluoxetinu (podobně jako tricyklická antidepresiva a další serotonin selektivní antidepresiva) zahrnuje systém hepatálního cytochromu izoenzymu CYP2D6, současná léčba přípravky také metabolizovanými tímto enzymatickým systémem může vést k lékovým interakcím. Konkomitantní terapie přípravky metabolizovanými převážně tímto systémem a majícími úzký terapeutický index (jako je flekainid, enkainid, karbamazepin a tricyklická antidepresiva) by měla být zahájena nebo upravena na dávky z nižšího konce jejich dávkovacího rozpětí. To platí i v případě, že byl fluoxetin užíván v předchozích 5 týdnech.

Perorální antikoagulancia: Při podávání fluoxetinu v kombinaci s perorálními antikoagulancii byly méně často hlášeny změněné antikoagulační parametry (laboratorní hodnoty a/nebo klinické známky a projevy) s nejednotným klinickým obrazem, který však zahrnoval zvýšenou krvácivost. U pacientů léčených warfarinem by měla být pečlivě monitorována koagulace v případě zahajování nebo ukončování léčby fluoxetinem. (viz bod 4.4, Krvácení).

Elektrokonvulzivní terapie (ECT): Vzácně bylo hlášeno prodloužení křečí u pacientů užívajících fluoxetin a podstupujících ECT, proto je vhodná zvýšená opatrnost.

Alkohol: Při metodickém testování fluoxetin nezvyšoval hladiny alkoholu v krvi, ani nezvyšoval účinek alkoholu. Nicméně kombinace léčby SSRI a alkoholu se nedoporučuje.

Třezalka tečkovaná: Stejně jako u jiných SSRI může dojít k farmakodynamickým interakcím mezi fluoxetinem a rostlinnými přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), což může mít za následek zvýšení nežádoucích účinků.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství: Některé epidemiologické studie naznačují zvýšené riziko kardiovaskulárních defektů související s užíváním fluoxetinu v prvním trimestru těhotenství. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám. Celkově údaje naznačují, že riziko výskytu kardiovaskulárního defektu u dítěte, jehož matka užívala v těhotenství fluoxetin, je 2/100 ve srovnání s předpokládanou hodnotou přibližně 1/100 pro tyto defekty v běžné populaci.

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání SSRI během těhotenství, zvláště v jeho pozdním stádiu, může zvýšit riziko vzniku perzistující plicní hypertenze novorozenců (PPHN). Zjištěné riziko je přibližně 5 případů na 1 000 těhotenství. V běžné populaci se objevují 1 až 2 případy PPHN na 1 000 těhotenství.

Fluoxetin může být užíván v průběhu těhotenství, ale předepsání těhotné ženě by mělo být provázeno zvýšenou opatrností, zejména v pozdní fázi těhotenství nebo těsně před porodem vzhledem k následujícím příznakům hlášeným u novorozenců: podrážděnost, tremor, hypotonie, přetrvávající pláč, obtížné sání nebo usínání. Tyto příznaky mohou ukazovat na serotoninergní účinek nebo příznaky z vysazení. Doba, ve které k těmto příznakům dochází a po kterou trvají, může souviset s dlouhým poločasem fluoxetinu (4–6 dnů) a jeho aktivního metabolitu norfluoxetinu (4–16 dnů).

Kojení: Je známo, že fluoxetin a jeho metabolit norfluoxetin jsou vylučovány do lidského mateřského mléka. U kojených dětí byly hlášeny nežádoucí účinky. Jestliže je léčba fluoxetinem považována za nezbytnou, mělo by být zváženo přerušení kojení. Nicméně pokud kojení pokračuje, měly by být předepsány nejnižší účinné dávky fluoxetinu.

Fertilita: Studie na zvířatech prokázaly, že fluoxetin může ovlivnit kvalitu spermií (viz bod 5.3). Spontánní hlášení u některých SSRI prokázala, že vliv na kvalitu spermií je reverzibilní. Vliv na lidskou fertilitu zatím nebyl pozorován.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ačkoliv u zdravých dobrovolníků se neprokázal vliv fluoxetinu na psychomotorickou činnost, jakýkoli psychoaktivní přípravek může ovlivnit úsudek nebo schopnosti. Pacienti by měli být poučeni o nutnosti se vyvarovat řízení nebo obsluhy nebezpečných strojů, než se ujistí, že jejich výkonnost není ovlivněna.

4.8 Nežádoucí účinky

Mnohé z uvedených nežádoucích účinků patří mezi symptomy deprese, jejich výskyt se během léčby snižuje.

Podobně jako u jiných SSRI byly pozorovány následující nežádoucí účinky:

Organismus obecně: Hypersenzitivita (např. pruritus, vyrážka, kopřivka, anafylaktoidní reakce, vaskulitida, reakce obdobná sérové nemoci, angioedém) (viz bod 4.3 a 4.4), zimnice, serotoninový syndrom, fotosenzitivita a velmi vzácně erythema multiforme, které se může rozvinout v Stevens-Johnsonův syndrom nebo toxickou epidermální nekrolýzu (Lyellův syndrom).

Trávicí soustava: Gastrointestinální potíže (např. průjem, nauzea, zvracení, dyspepsie, dysfagie, poruchy chuti), sucho v ústech. Vzácně byly hlášeny abnormální hodnoty jaterních funkcí. Velmi vzácně případy idiosynkratické hepatitidy.

Nervový systém: bolest hlavy, spánkové anomálie (abnormální sny, insomnie), závratě, anorexie, únava (např. somnolence, netečnost), euforie, přechodné abnormální pohyby (např. svalové záškuby, ataxie, tremor, myoklonie), záchvaty křečí a vzácně psychomotorický neklid/akatie (viz bod 4.4). Halucinace, manická reakce, zmatenost, agitovanost, úzkost a přidružené symptomy (např. nervozita), narušená schopnost koncentrace a myšlenkových pochodů (např. depersonalizace), panické záchvaty, velmi vzácně serotoninový syndrom, sebevražedné myšlenky a chování (tyto příznaky mohou být způsobeny základním onemocněním). Během léčby fluoxetinem nebo brzy po jejím ukončení byly zaznamenány případy suicidálních myšlenek a suicidálního jednání (viz bod 4.4).

Urogenitální systém: retence moči, časté močení.

Reprodukční poruchy: sexuální dysfunkce (opožděná nebo chybějící ejakulace, anorgasmie), priapismus, galaktorea.

Různé: alopecie, zívání, abnormální vidění (např. rozmazané vidění, mydriáza), pocení, vazodilatace, artralgie, myalgie, posturální hypotenze, ekchymóza. Velmi zřídka byly popsány další krvácivé projevy (např. gynekologické krvácení, gastrointestinální krvácení a další kožní nebo slizniční krvácení) (viz bod 4.4, *Krvácení*).

Hyponatrémie: Hyponatrémie (včetně sérových hladin sodíku pod 110 mmol/l) byly hlášeny vzácně a byly reverzibilní po vysazení fluoxetinu. V některých případech k nim došlo z důvodu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu. Většina hlášení se týkala starších pacientů nebo pacientů užívajících diuretika nebo s jinak sníženým objemem tělesných tekutin.

Respirační systém: faryngitida, dyspnoe. Plicní příhody (zahrnující zánětlivé procesy různé histopatologie a/nebo fibróza) byly hlášeny vzácně. Dyspnoe může být jediným předcházejícím příznakem.

Fraktury kostí: Epidemiologické studie – především ty, které byly provedené u pacientů ve věku 50 let a výše – ukázaly zvýšené riziko fraktur kostí u těch pacientů, kteří užívají selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo tricyklická (TCA) antidepresiva. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám.

Příznaky z vysazení pozorované po ukončení léčby fluoxetinem: Ukončení léčby fluoxetinem často vede k příznakům z vysazení. Závratě, smyslové poruchy (včetně parestázie), poruchy spánku (včetně insomnie a intenzivních snů), astenie, agitovanost nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, třes a bolest hlavy jsou nejčastěji hlášené reakce. Obecně jsou tyto příznaky mírné až střední a postupně samy vymizí, u některých pacientů však mohou být závažné nebo mohou trvat déle (viz bod 4.4). Proto se doporučuje, pokud už není nutné v léčbě přípravkem Deprex pokračovat, ukončovat tuto léčbu postupným snižováním dávky (viz bod 4.2 a bod 4.4).

Děti a dospívající (viz bod 4.4):

Sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky) a hostilita byly v pediatrických klinických studiích mnohem častěji pozorovány u dětí a dospívajících léčených antidepresivou v porovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem.

Bezpečnost podávání fluoxetinu nebyla systematicky hodnocena pro chronickou léčbu delší než 19 týdnů.

V pediatrických klinických hodnoceních byly hlášeny manické reakce, včetně mánie a hypománie (2,6 % u pacientů léčených fluoxetinem oproti 0 % ve skupině placebo) vedoucí ve většině případů k ukončení léčby. Tito pacienti předtím neměli epizody mánie/hypománie.

Po 19 týdnech léčby dosáhli dětské pacienti v klinickém hodnocení léčení fluoxetinem v průměru o 1,1 cm menšího přírůstku výšky ($p = 0,004$) a 1,1 kg menšího přírůstku hmotnosti oproti pacientům léčeným placebem. Z klinické praxe byly také hlášeny izolované případy retardace růstu.

Z pediatrické klinické praxe byly hlášeny izolované případy nežádoucích účinků, které potenciálně indikovaly zpoždění sexuálního zrání nebo sexuální dysfunkci (viz bod 5.3).

V pediatrických klinických studiích byla léčba fluoxetinem spojena se snížením hladin alkalické fosfatázy.

4.9 Předávkování

Případy předávkování fluoxetinem samotným mají obvykle mírný průběh. Symptomy předávkování zahrnovaly nauzeu, zvracení, křeče, kardiovaskulární dysfunkce od asymptomatických arytmí po srdeční zástavu, plicní dysfunkce a známky změněného stavu CNS od excitace po kóma. Fatální případy přičítané fluoxetinu samotnému jsou extrémně vzácné. Doporučuje se monitorování srdečních a vitálních funkcí společně s celkovými symptomatickými a podpůrnými opatřeními. Není známo specifické antidotum.

Forsírovaná diuréza, dialýza, hemoperfuze a výměnná transfuze nejsou pravděpodobně přínosem. Aktivované živočišné uhlí, které může být použito společně se sorbitolem, je stejně nebo více účinné jako vyvolání zvracení a výplach. Při zvládnutí předávkování by měla být vzata v úvahu možnost požití i dalších přípravků. Dlouhodobější důkladné lékařské pozorování může být zapotřebí u pacientů, kteří požíli nadměrné množství tricyklických antidepresiv, pokud také užívají nebo užili fluoxetin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidepresiva, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu.

ATC kód: N06AB03.

Fluoxetin je selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu, což je pravděpodobně hlavním mechanismem jeho účinku. Fluoxetin nemá prakticky žádnou afinitu k dalším receptorům, jako jsou α_1 -, α_2 - a β -adrenergní, serotonergní, dopaminergní, histaminergní, muskarinové a GABA receptory.

Depresivní epizody: Klinické studie u pacientů s depresivními epizodami byly provedeny oproti placebo a aktivním komparátorům. Prokázalo se, že fluoxetin je signifikantně účinnější než placebo

měřeno pomocí Hamiltonovy stupnice pro posuzování deprese (HAM-D). V těchto studiích fluoxetin vykazoval signifikantně větší podíl odpovědi na léčbu (definovaná jako 50% snížení HAM-D skóre) a remise ve srovnání s placebem.

Odpověď na dávku: Studie s fixními dávkami u pacientů s depresivními epizodami poskytují plochou křivku odpovědi na dávku, což nenaznačuje výhody ve smyslu vyšší účinnosti pro použití vyšších dávek než doporučených. Nicméně je klinickou zkušeností, že zvyšování dávky může být u některých pacientů prospěšné.

Obsedantně-kompulzivní porucha: V krátkodobých klinických studiích (méně než 24 týdnů) byl fluoxetin signifikantně účinnější než placebo. Terapeutický účinek byl při dávce 20 mg/den, ale vyšší dávky (40 nebo 60 mg/den) ukázaly vyšší četnost odpovědi na léčbu. V dlouhodobých studiích (tři pokračovací fáze krátkodobých studií a studie prevence relapsu) nebyla účinnost prokázána.

Mentální bulimie: V krátkodobých klinických studiích (méně než 16 týdnů) byl u ambulantních pacientů splňujících kritéria DSM-III-R pro mentální anorexii fluoxetin v dávce 60 mg/den signifikantně účinnější než placebo při redukci záchvatovitého přejídání a vypuzovacích aktivit.

U pacientek splňujících kritéria DSM-IV pro premenstruální dysforickou poruchu (PMDD) byly provedeny dvě placebem kontrolované klinické studie. Pacientky byly zařazeny v případech příznaků dostatečné závažnosti narušení sociálních a pracovních funkcí a vztahů s ostatními. Pacientky užívající perorální kontraceptiva byly vyloučeny. V první studii s 20 mg denně podávanými kontinuálně po dobu 6 cyklů bylo pozorováno zlepšení v primárním parametru účinnosti (iritabilita, anxieta a dysforie). Ve druhé studii s přerušením léčby v luteální fázi (20 mg denně po dobu 14 dnů) po dobu 3 cyklů bylo pozorováno zlepšení v primárním parametru účinnosti (denní záznam závažnosti na stupnici problémů). Nicméně z těchto studií nemohou být odvozeny definitivní závěry týkající se účinnosti a trvání léčby.

Depresivní epizody (děti a dospívající): byly provedeny klinické studie u dětí a dospívajících ve věku 8 let a více oproti placebu. Deprex se v dávce 20 mg ukázal signifikantně účinnější než placebo ve dvou krátkodobých pivotních studiích podle snížení celkového skóre na Dětské stupnici pro posuzování deprese – revidované (CDRS-R) a skóre na stupnici Globální klinický dojem zlepšení (CGI-I). V obou studiích pacienti splnili kritéria pro středně těžkou až těžkou depresivní epizodu (DSM-III nebo DSM-IV) ve třech rozdílných hodnoceních praktikujícími dětskými psychiatry. Účinnost fluoxetinu ve studii může záviset na zařazení selektivní populace pacientů (pacienti, kteří se spontánně neuzdraví v průběhu 3-5 týdnů a u nichž deprese přetrvává navzdory značné péči). Existují pouze omezená data týkající se bezpečnosti a účinku při užívání delším než 9 týdnů. Obecně byla účinnost fluoxetinu mírná. Poměr odpovědi na léčbu (primární cíl definovaný jako 30% snížení CDRS-R skóre) prokázal statisticky signifikantní rozdíl v jedné ze dvou pivotních studií (58 % pro fluoxetin oproti 32 % pro placebo, $p = 0,013$ a 65 % pro fluoxetin oproti 54 % u placeba, $p = 0,093$). V těchto dvou hodnoceních byly průměrné hodnoty absolutních změn CDRS-R skóre oproti výchozím hodnotám 20 pro fluoxetin oproti 11 pro placebo, $p = 0,002$ a 22 pro fluoxetin oproti 15 pro placebo, $p < 0,001$.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce: Fluoxetin je po perorálním podání dobře absorbován z gastrointestinálního traktu. Biologická dostupnost není ovlivněna příjmem potravy.

Distribuce v organismu: Fluoxetin je extenzivně vázán na plazmatické proteiny (okolo 95 %) a je široce distribuován (distribuční objem: 20–40 l/kg). Rovnovážné plazmatické koncentrace jsou dosaženy po několikátýdenním podávání. Rovnovážné plazmatické koncentrace po dlouhodobém podávání jsou podobné koncentracím pozorovaným po 4 až 5 týdnech.

Biotransformace: Farmakokinetický profil fluoxetinu je nelineární s efektem prvního průchodu játry. Maximální plazmatické hladiny jsou obecně dosaženy 6 až 8 hodin po podání. Fluoxetin je extenzivně metabolizován polymorfním enzymem CYP2D6. Fluoxetin je primárně metabolizován demethylací v játrech na aktivní metabolit norfluoxetin (desmethylfluoxetin).

Eliminace z organismu: Eliminační poločas fluoxetinu je 4 až 6 dnů a norfluoxetinu 4 až 16 dnů. Tyto dlouhé eliminační poločasy jsou odpovědné za přetrvávání léčiva v těle po dobu 5–6 týdnů po jeho vysazení. Exkrece probíhá hlavně (kolem 60 %) ledvinami. Fluoxetin je vylučován do mateřského mléka.

Populace se zvýšeným rizikem

- Starší pacienti: ve srovnání s mladšími subjekty nejsou u zdravých starších pacientů kinetické parametry ovlivněny.
- Děti a dospívající: Průměrná plazmatická koncentrace u dětí je přibližně dvojnásobně vyšší než u dospívajících a průměrná koncentrace norfluoxetinu je přibližně 1,5krát vyšší. Rovnovážné plazmatické koncentrace závisí na tělesné hmotnosti a jsou vyšší u dětí s nižší hmotností (viz bod 4.2). Stejně jako u dospělých fluoxetin a norfluoxetin se extenzivně kumulují po perorálním podání a rovnovážné koncentrace jsou dosaženy po 3 až 4 týdnech každodenního podávání.
- Jaterní insuficience: V případě jaterní insuficience (alkoholická cirhóza) jsou biologické poločasy fluoxetinu a norfluoxetinu zvýšeny na 7, resp. 12 dnů. Mělo by být zváženo nižší dávkování nebo nižší frekvence dávkování.
- Renální insuficience: Po podání jedné dávky fluoxetinu pacientům s mírnou, střední nebo úplnou (anurie) renální insuficiencí nebyly ve srovnání se zdravými dobrovolníky kinetické parametry ovlivněny. Po opakovaném podání ovšem může být pozorováno zvýšení rovnovážných plazmatických koncentrací.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nejsou žádné důkazy o kancerogenicitě, mutagenicitě, teratogenicitě a zhoršení fertility ve vztahu k fluoxetinu ze studií prováděných *in vitro* a *in vivo*.

V juvenilní toxikologické studii u CD potkanů vedlo podávání hydrochloridu fluoxetinu v dávce 30 mg/kg/den v postnatálních dnech 21 až 90 k ireverzibilní testikulární degeneraci a nekróze, epididymální epiteliální vakuolizaci, k nezralosti a inaktivitě samičího reprodukčního ústrojí a snížené fertilitě. Ke zpoždění sexuálního zrání došlo u samců (10 až 30 mg/kg/den) i samic (30 mg/kg/den). Význam těchto nálezů pro člověka není znám. Ve srovnání s kontrolní skupinou došlo u potkanů, kterým byla podávána dávka 30 mg/kg/den, ke zmenšení délky femuru, degeneraci kosterního svalstva, nekróze a regeneraci. Při dávce 10 mg/kg/den byly plazmatické hladiny dosažené u zvířat přibližně 0,8 až 8,8 násobné (fluoxetin) a 3,6 až 23,2 násobné (norfluoxetin) oproti hladinám obvykle pozorovaným u dětských pacientů. Při 3 mg/kg/den byly plazmatické hladiny dosažené u zvířat přibližně 0,04 až 0,5 násobné (fluoxetin) a 0,3 až 2,1 násobné (norfluoxetin) oproti hladinám obvykle pozorovaným u dětských pacientů.

Studie provedené na juvenilních myších indikují, že inhibice serotoninového transportéru zabraňuje přírůstkům při tvorbě kostí. Zdá se, že tyto nálezy jsou podporovány klinickými nálezy. Reverzibilita tohoto procesu nebyla stanovena.

Další studie na juvenilních myších (postnatální den 4 až 21) prokázala, že inhibice serotoninového transportéru má dlouhotrvající účinky na chování myši. Nejsou informace o reverzibilitě tohoto účinku. Klinická závažnost těchto nálezů nebyla stanovena.

Studie na dospělých zvířatech: V 2generační reprodukční studii u potkanů neměl fluoxetin nežádoucí účinky na páření nebo fertilitu potkanů, nebyl teratogenní a neovlivňoval růst, vývoj ani reprodukční parametry potomků. Koncentrace fluoxetinu v potravě byla ekvivalentní 1,5; 3,9 a 9,7 mg/kg tělesné hmotnosti u lidí. U myších samců, kteří byli po dobu 3 měsíců denně léčeni fluoxetinem v potravě v dávce ekvivalentní 31 mg/kg tělesné hmotnosti u lidí, byl pozorován pokles hmotnosti varlat a

hypospermatogeneze. Avšak výše této dávky, při které byly pozorovány významné dávky toxicity, převyšovala maximální tolerovanou dávku (MTD).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy,
mikrokrytalická celulóza,
magnesium-stearát,
koloidní bezvodý oxid křemičitý,
azorubin,
černý oxid železitý,
červený oxid železitý,
indigokarmín,
oxid titaničitý,
želatina.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C v původním vnitřním obalu a v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledný PVC/PVDC/Al blistr, krabice.

Velikost balení: 10 a 30 tobolek.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika.

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

30/636/00-C

9. DATUM REGISTRACE A DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 12. 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 15. 2. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU
25.7.2012